

別表5
(3)

主 論 文 要 旨

No.1

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	矢島 領
主 論 文 題 名：内服困難患者の疼痛管理を目指したプレガバリン坐剤の基礎的研究			
<p>(内容の要旨)</p> <p>【序論】</p> <p>がんが進行すると、転移したがん細胞が神経組織を圧迫することにより引き起こされる神経障害性疼痛が現れる。プレガバリン (PGB) は神経障害性疼痛に適応を持つ鎮痛補助薬であり、WHO 方式がん疼痛治療法ではがん初期から終末期までがん治療の一環として汎用されている。しかしながら、PGB はオピオイド薬や解熱鎮痛薬などの治療薬と異なり、剤形が内服用固形剤に限られている。そのため、内服が困難になった終末期がん患者では PGB を中止せざるを得ないのが現状であり、内服困難患者においても投与可能な PGB 製剤の開発が切望されている。加えて、PGB を中止した内服困難患者においても神経障害性疼痛に対する疼痛コントロールが行われているが、その治療の現状を調査した報告は存在しない。このような背景の下、本研究では、内服困難な終末期がん患者の疼痛管理の向上を目的とし、まず終末期がん患者における疼痛管理の現状と PGB の使用実態について後ろ向き調査研究を行った。さらに、内服困難患者への PGB の投与継続を可能とする簡便に作製可能な PGB 製剤の開発を目指し、PGB 坐剤の院内製剤化へ向けた基礎的研究を行った。</p> <p>第1章 急性期病院における終末期がん患者の PGB の使用実態</p> <p>【方法】</p> <p>日本医科大学付属病院に入院中の患者で、2013 年 4 月 1 日から 2015 年 10 月 31 日までの間に、緩和ケア科が介入したがん患者のうち、入院中に死亡した患者 183 人を対象とした。診療録より後方視的に患者背景、PGB 処方の有無等について調査した。PGB が処方されている患者については、PGB の処方診療科、処方理由、初期用量、維持量、投与期間、体重、クレアチニンクリアランス、PGB が中止となっていた場合は中止理由、中止前後のオピオイドの投与量変化について調査した。本研究は日本医科大学付属病院倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号：28-05-580)。</p> <p>【結果・考察】</p> <p>本研究の対象となった患者のうち PGB が処方された患者は 38 人 (20.8%) であり、そのほとんどが緩和ケア科の医師が、「がんによる痛み・しびれ」を緩和する目的で処方していた。また、骨転移の患者には PGB を処方している割合が有意に高かった。この理由として、骨転移した腫瘍</p>			

による神経圧迫または浸潤が起こった結果、神経障害性疼痛を引き起こし、処方されたと考えられた。さらに PGB の初期用量及び維持量を添付文書で推奨されている腎機能に応じた投与量と比較したところ、半数以上の患者において初期用量及び維持量ともに推奨用量未満であった。加えて、PGB のインタビューフォームには、副作用発現率は 64.5～82.9%と記載されているが、本研究における副作用発現率は 15.8%と低かった。これらの事実を考え合わせると、添付文書に記載されている推奨用量での投与量は副作用発現率が高くなるため、医師が自らの経験と臨床症状、年齢や身体所見などの患者背景を考慮し、副作用発現を抑制した投与量による疼痛コントロールを行っている可能性が考えられた。PGB 処方患者の処方継続状況を調査したところ、最終的にすべての終末期がん患者で PGB の内服は中止されており、「内服困難」の理由による中止が 81.6%と大半であった。PGB 中止後内服困難患者の半数以上でオピオイド薬が増量されており、疼痛コントロールはオピオイド薬の投与量調節によって行われていた。PGB は、グルタミン酸等の神経伝達物質遊離を抑制することで鎮痛効果を発揮し、オピオイド抵抗性の神経障害性疼痛に効果を示す。さらに、PGB とオピオイド薬の併用投与は鎮痛効果を相乗的に増大させることも知られている。そのため、PGB の内服中止は、オピオイド抵抗性の神経障害性疼痛の再燃やオピオイド薬との相乗効果が期待できなくなり、結果的にオピオイド薬の使用量を増加させたと考えられた。以上より、PGB はオピオイド薬と同様、がん患者の疼痛管理に大きく寄与しており、内服困難時においても投与継続が可能な新たな PGB 製剤の開発は緩和医療においてがん患者の疼痛管理に大きく貢献すると推察される。

第2章 PGB 坐剤の院内製剤化へ向けた基礎的研究

【方法】

3 種類の親油性基剤 (ホスコ[®]H-15 (H-15) 、ホスコ[®]S-55 (S-55) 、ホスコ[®]E-75 (E-75)) を用い、6 種類の PGB 坐剤 (ホスコ[®]H-15 単独坐剤、S-55 単独坐剤、H-15:S-55=1:1 坐剤、H-15:S-55=2:1 坐剤、H-15:S-55=1:2 坐剤、S-55:E-75=2:1 坐剤) を作製した。本研究における動物実験は慶應義塾動物実験委員会において承認を得て実施した (承認番号:15088-(0)) および (承認番号:17030-(0)) 。溶出試験は、各 PGB 坐剤からの溶出性を RDT-TAP (Reciprocating dialysis tube method with tapping) 法を用いて評価し、PGB 濃度は分光光度計で測定した。

体内動態試験では、まず Wistar/ST 系ラット (10 週齢) に PGB (10 mg/kg) を経口投与または溶出性の高かった PGB 坐剤を直腸投与し、24 時間後まで経時的に採血を行い、高速液体クロマトグラフィーを用いて PGB 血漿中濃度を測定した。薬物濃度—時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) はモーメント解析により算出した。

熱刺激に対する鎮痛効果は、Wistar/ST 雄性ラット (6 週齢) に PGB (10 mg/kg) を経口投与または体内動態試験で経口投与時と同等の $AUC_{0-\infty}$ が得られた PGB 坐剤を直腸投与し、Tail-Flick 法を用いて投与 24 時間後まで経時的に評価した。

安定性試験では、PGB 坐剤を室温散乱光 (25～30 °C) 、室温遮光 (アルミホイルで被覆、25～30 °C) 、冷所遮光 (アルミホイルで被覆、4 °C) の条件下で保存し、規定日に重量均一性試験、含量均一性試験を実施した。重量均一性試験は、精密天秤で重量を測定することで評価した。含量均一性試験は、PGB 坐剤中に含まれている PGB 含量を定量することで評価した。

【結果・考察】

溶出試験の結果、開始 60 分後の各 PGB 坐剤の溶出率は H-15 単独坐剤≒H-15:S-55=2:1 坐剤>H-15:S-55=1:1 坐剤≒H-15:S-55=1:2 坐剤>S-55 単独坐剤≒S-55:E-75=2:1 坐剤であり、S-55 および E-75 の添加により PGB の溶出性が低下する傾向を示した。この理由として、S-55 は他の 2 つの基剤と異なり水酸基価が高く、界面活性作用により PGB が基剤に保持され、溶出に時間を要したためと考えられた。また、E-75 は融点が 37～39°C であり、溶出試験液の温度 (37±0.5°C) より高いため溶出しにくくなったことが要因として考えられた。次に、溶出性の高かった PGB 坐剤 (H-15 単独坐剤、H-15:S-55=1:1 坐剤、H-15:S-55=2:1 坐剤、H-15:S-55=1:2 坐剤) 投与後の体内動態を検討した。その結果、すべての PGB 坐剤において経口投与と比較して、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は有意に延長した。 $AUC_{0-\infty}$ は、H-15:S-55=2:1 坐剤投与群は経口投与群と同等の値を示した一方で、その他の PGB 坐剤では有意に低かった。さらに、 $AUC_{0-\infty}$ が経口投与と同等であった H-15:S-55=2:1 坐剤の鎮痛効果を経口投与と比較した。両群の鎮痛効果の程度は、血漿中濃度推移の変化と同様の変化を示した。一般的に、坐剤に配合された薬物は、基剤が軟化融解したのち、直腸分泌液に放出・溶解され、pH 分配仮説に従い、受動輸送により直腸粘膜より吸収される。そのため、体内動態に用いた 4 種類の PGB 坐剤の *in vitro* における溶出性は高かったが、基剤の違いによって直腸粘膜を通過する過程において PGB の吸収性に違いが出たと考えられた。最後に、H-15:S-55=2:1 坐剤の安定性について検討を行った。冷所遮光 (4 °C) 条件下では 12 週間、重量・含量に変化はなく安定であった。

【結論】

本研究では PGB は緩和医療においてオピオイド薬と同様にがん患者の疼痛管理に大きく寄与しており、がん終末期においても PGB の投与継続が望ましいと考えられた。しかしながら、内服困難患者においては内服用固形剤の剤形しかない PGB による疼痛コントロールは難しい現状が明らかとなった。この問題を受けて、内服困難患者でも使用可能な PGB 坐剤の作製を行ったところ、H-15:S-55=2:1 の組み合わせ比の基剤を用いた PGB 坐剤が最も良好な結果を示した。以上、本研究は、緩和医療における PGB 内服の重要性和問題点を明らかにするとともに、内服困難時に使用可能な PGB 坐剤の開発に向けた基盤情報を構築しており、今後の内服困難患者の疼痛管理に貢献すると考えられる。